

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 729 142

②1 N° d'enregistrement national : 95 00106

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 211/34, 211/22, A 61 K 31/445

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.01.95.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SMITHKLINE BEECHAM
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.07.96 Bulletin 96/28.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

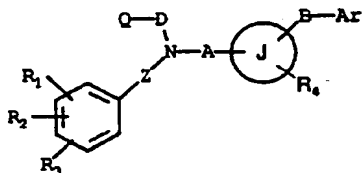
⑦2 Inventeur(s) : NADLER GUY MARGUERITE MARIE
GERARD, SOUCHET MICHEL LOUIS et LEGAVE
MARIE NOEL GENEVIEVE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET ORES.

⑤4 NOUVELLES AMINES HETEROCYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN
TANT QUE MEDICAMENTS ET NOTAMMENT EN TANT QU'AGENTS ANTI-ARYTHMIQUES.

⑤7 La présente invention est relative à des composés de
formule générale (I) ci-après:



(I)

à leur procédé de préparation et à des composition phar-
maceutiques comprenant un composé de formule (I) ci-
dessus.

Application dans le traitement et/ou la prophylaxie de
l'arythmie.

FR 2 729 142 - A1



La présente invention est relative à certains nouveaux composés, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés, à un procédé pour la préparation de ces composés et à l'utilisation de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques actifs, en particulier dans le traitement d'arythmies cardiaques atriales ou ventriculaires.

Les agents anti-arythmiques sont classés en fonction de leurs effets électrophysiologiques sur la cellule cardiaque (Vaughan-Williams, 1970, 1989) : les agents de classe I bloquent le courant sodium rapide, les agents de classe II sont des agents β -bloqueurs adrénergiques, les agents de classe III bloquent les courants potassium, les agents de classe IV bloquent le courant calcium et les agents de classe V sont des inhibiteurs spécifiques de noeud sinusal.

Une majorité des arythmies ventriculaires et atriales sont en relation avec un circuit de ré-entrée. L'allongement de la période réfractaire du myocarde à l'intérieur ou entourant un tel circuit de ré-entrée est un mécanisme potentiel pour la gestion des arythmies cardiaques.

Comme les agents anti-arythmiques de classe III bloquent les courants potassium cardiaques, ils prolongent le processus de repolarisation et augmentent la période réfractaire. En conséquence, les agents de classe III représentent la classe la plus spécifique pour traiter des arythmies de ré-entrée.

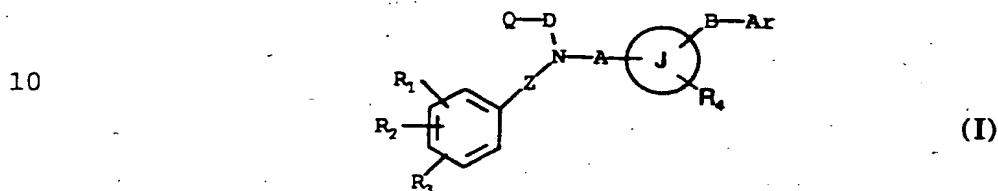
Cependant, en raison de leur mécanisme d'action, c'est-à-dire une augmentation dépendant de la concentration de la durée du potentiel d'action cardiaque, des doses plus élevées d'agents anti-arythmiques de classe III peuvent déclencher des arythmies. Ces arythmies, dénommées torsades de pointes, représentent le principal effet nocif pour tous les composés purs de classe III actuellement en cours de mise au point.

Il a été découvert que certaines nouvelles amines hétérocycliques induisent une augmentation auto-limitative de la durée du potentiel d'action cardiaque, liée à un double blocage des

canaux cardiaques calcium et potassium. Elles offrent donc un profil pharmacologique amélioré par rapport aux agents anti-arythmiques purs de classe III et en particulier, elles présentent un faible potentiel pro-arythmique et restaurent rapidement la contractilité du myocarde

5 ischémique.

En conséquence, la présente invention est relative à un composé de formule (I) :



ou à un sel de celui-ci ou à un solvate de ceux-ci, dans laquelle :

- 15 J représente un noyau hétérocyclique saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons contenant un atome d'azote, cet atome d'azote étant substitué par l'un des groupes A, B et R₄;
- A représente une liaison ou un groupe n-alkylène en C₁₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par
- 20 un groupe alkyle en C₁₋₆;
- B représente une liaison ou un groupe n-alkylène en C₁₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;
- D représente un groupe CO, SO₂, NH-CO ou P(O)OR_s, dans lequel R_s
- 25 est un groupe alkyle en C₁₋₆;
- Z représente une liaison, un groupe CH₂, (CH₂)₂ ou X-CH₂-CH₂ dans lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre;
- Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lesquels la partie aryle peut ne pas être substituée ou être
- 30 substituée avec 1 à 5 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy, ou bien Q représente un groupe substitué ou non substitué choisi parmi les groupes furanyle, pyranyle, thiényle,
- 35 thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés avec

3

un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indanyle, indényle, isoindényle, indazolyle, indolizinyne, benzofurazanyne ou pyridinyne, ou cycloalkyle éventuellement condensé avec un groupe aryle;

R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxy ou alcoxy, ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, deux quelconques des R₁, R₂ et R₃ peuvent former avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de 4 à 6 atomes dans lequel un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote; et

Ar représente un groupe aryle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les R₁, R₂ et R₃ définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué; et

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-6, alcène en C2-6 ou cycloalkyle en C3-8.

Convenablement, J est un groupe pyrrolidine ou pipéridine.

Convenablement, l'atome d'azote dans J et l'atome d'azote dans la partie Z-N-A sont séparés par 3 à 4 atomes de carbone.

En général, lorsque J est un groupe pipéridine, le substituant A ou B qui n'est pas attaché à l'atome d'azote est fixé en position 2 ou en position 3 sur le cycle.

Convenablement, B représente une liaison, un groupe CH₂- ou -(CH₂)₂-.

Convenablement, D représente un groupe CO.

Convenablement, Q représente un groupe phényle, avantageusement un groupe phényle substitué.

Convenablement, Z représente une liaison.

Convenablement, n est 1 ou 2.

Un exemple de substituant pour Q est un groupe nitro, en particulier un groupe 4-nitro.

Convenablement, un ou deux des groupes R₁, R₂ ou R₃

représentent un groupe alcoxy, par exemple, un groupe méthoxy, le ou les groupes restants étant un atome d'hydrogène.

Convenablement, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe CH₃.

5 Le terme "alkyle" utilisé ici comprend des groupes alkyles à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 12, avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone et va inclure de tels groupes alkyles lorsqu'ils forment une partie d'autres groupes comme des groupes alcoxy ou arylalkyle.

10 Le terme "alcényle" utilisé ici comprend des groupes alkylènes à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12, avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles liaisons.

Le terme "alcynyle" utilisé ici comprend des groupes
15 alcynyles à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 12, avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles liaisons.

Le terme "aryle" utilisé ici comprend les groupes phényle et naphtyle, de préférence un groupe phényle, et sauf
20 indication contraire, ces groupes sont éventuellement substitués avec un maximum de cinq, de préférence de trois groupes choisis parmi un atome d'halogène, les groupes nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyl, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy.

25 Des groupes hétéroaryles convenables comprennent les groupes indole, benzofurane, benzofurazane et benzothiophène, substitué de la même façon que celle qui est décrite à propos du groupe aryle.

Le terme "cycloalkyle" utilisé ici comprend des liaisons
30 carbone-carbone cycloalkyliques de 4 à 7 atomes de carbone.

Le terme "halogène" utilisé ici comprend les atomes de fluor, chlore ou brome.

L'expression "arythmie cardiaque" utilisée ici englobe
35 une quelconque modification du rythme normal des battements du coeur, incluant sans limitation, arythmie sinusale, battement

5

cardiaque prématuré, bloc cardiaque, fibrillation, flutter, tachycardie, tachycardie paroxystique et contractions ventriculaires prématurées.

Les composés de formule (I) possèdent des atomes de carbone chiraux et existent donc sous plus d'une forme stéréoisomère.

- 5 L'invention englobe l'une quelconque des formes stéréoisomères, incluant les énantiomères des composés de formule (I) et leurs mélanges, y compris les racémates. Les différentes formes stéréoisomères peuvent être résolues ou séparées les unes des autres par des méthodes classiques, ou bien un quelconque isomère donné
- 10 peut être obtenu par des synthèses classiques stéréospécifiques ou asymétriques.

Les sels convenables des composés de formule (I) comprennent les sels acceptables du point de vue pharmaceutique.

- 15 Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides formés avec des acides minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les acides chlorhydrique, bromhydrique, borique, phosphorique, sulfurique et des acides organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les acides
- 20 acétique, tartrique, maléique, citrique, succinique, benzoïque, ascorbique, méthane sulfonique, α -céto-glutarique, α -glycérophosphorique et glucose-1-phosphorique. Le sel d'addition d'acide préféré est un chlorhydrate.

- Des sels acceptables du point de vue pharmaceutique
- 25 comprennent aussi des sels quaternaires. Des exemples de sels quaternaires comprennent ces composés quaternisés par des composés tels que ceux de formule R^Y-T dans laquelle R^Y est un groupe alkyle en C₁₋₆, phényl-alkyle en C₁₋₆ ou cycloalkyle en C₅₋₇ et T est un radical correspondant à un anion d'un acide. Des exemples
- 30 convenables de R^Y comprennent les groupes méthyle, éthyle et n- et iso-propyle, ainsi que les groupes benzyle et phénéthyle. Convenablement, T est un halogénure tel que chlorure, bromure et iodure.

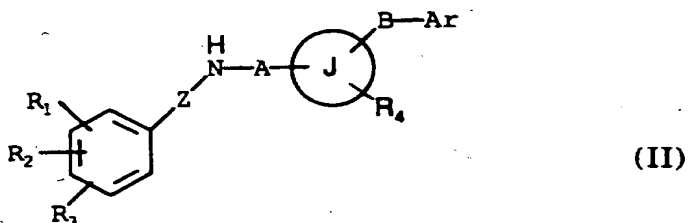
- Des sels acceptables du point de vue pharmaceutique
- 35 comprennent aussi des N-oxydes acceptables du point de vue

pharmaceutique et l'invention les englobe donc.

Les composés de formule (I) et leurs sels peuvent aussi former des solvates, en particulier des solvates acceptables du point de vue pharmaceutique, comme les hydrates, et la présente invention s'étend à ceux-ci et en particulier aux solvates acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les sels ou solvates des composés de formule (I) qui ne sont pas acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utiles comme intermédiaires dans la préparation de sels ou solvates acceptables du point de vue pharmaceutique de composés de formule (I) ou des composés de formule (I) eux-mêmes, et en tant que tels, forment un aspect de la présente invention.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci, ou un solvate de ceux-ci, peut être préparé par réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle A, Ar, B, R₁, R₂, R₃, R₄ et Z sont tels que définis en relation avec la formule (I),
avec un composé de formule (III) :

Q-D-L₁ (III)

dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I) et :

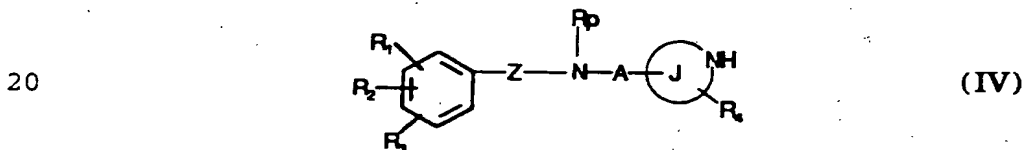
- (a) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe CO, CH₂CO, SO₂ ou P(O)OR_s, L¹ représente un groupe mobile comme un atome d'halogène; et
 - (b) pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH-CO, Q-D-L¹ représente le groupe Q-N=C=O;
- et ensuite, si cela est requis, réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :

- (i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I);
- (ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci.

5 Les conditions de réaction utilisées pour la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) sont des conditions classiques appropriées à la nature du réactif utilisé; en général cependant, la réaction peut être conduite dans un solvant inerte, comme le chlorure de méthylène, à une quelconque

10 température convenable fournissant une vitesse convenable de formation du produit désiré, en général avec refroidissement ou à une température ambiante, commodément à 0°C ou à la température ambiante et de préférence en présence d'une base comme la triéthylamine.

15 Un composé de formule (II) dans laquelle l'atome d'azote du noyau de J est substitué par la partie -B-Ar peut être préparé par réaction d'un composé de formule (IV) :



dans laquelle A, J, R₁, R₂, R₃, R₄ et Z sont tels que définis en relation avec la formule (I) et R_p représente un groupe protégeant l'atome

25 d'azote, avec un composé de formule (V) :



dans laquelle B et Ar sont tels que définis en relation avec la formule (I) et L₂ est un groupe mobile, comme un atome d'halogène, ou de préférence, un groupe mésylate, et ensuite, si cela est désiré,

30 élimination du groupe protecteur R_p.

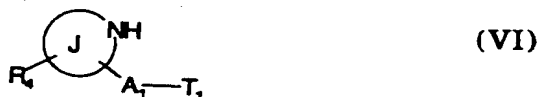
La réaction entre les composés de formules (IV) et (V) peut être conduite dans un quelconque solvant aprotique commode, comme l'acétonitrile, à une quelconque température fournissant une

vitesse de formation convenable du produit requis, généralement à une température élevée et commodément à la température de reflux du solvant.

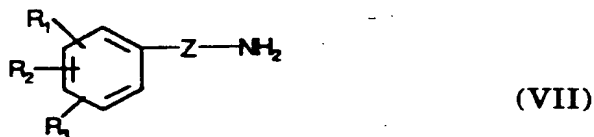
Convenablement R_p est un groupe t-butyloxycarbonyl (t-BOC), préparé par traitement du substrat approprié avec du dicarbonate de di-t-butyle dans un solvant aprotique comme le tétrahydrofurane.

L'élimination du groupe protecteur R_p est effectuée dans des conditions classiques appropriées, par exemple, lorsque R_p est t-BOC, avec de l'acide trifluoroacétique.

Les composés de formule (IV) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (VI) :



dans laquelle J et R_4 sont tels que définis dans la formule (I), A_1 est une liaison ou un groupe n-alkylène en C1-3 dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C1-6 et T_1 est un groupe -CHO ou une partie -CH₂-L₃ dans laquelle L₃ représente un groupe mobile, comme un atome d'halogène ou un groupe mésylate, avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et Z sont tels que définis en relation avec la formule (I), puis réduction de l'imine intermédiaire ainsi formée.

Lorsque T_1 est un groupe -CHO, la réaction entre les composés de formules (VI) et (VII) peut être conduite selon des procédures d'imidation classiques, comme celles qui sont décrites dans le *Journal of Medicinal Chemistry*, 1977, 20, 1111.

Lorsque T_1 est un groupe -CH₂-L₃ que défini plus haut, la réaction entre les composés de formules (VI) et (VII) peut alors être conduite selon des procédures décrites plus haute pour la réaction

entre les composés de formule (IV) et de formule (V).

La réduction de l'imine intermédiaire peut être réalisée par des procédures classiques, utilisant par exemple des borohydrures, dans un solvant approprié comme l'éthanol.

5 Les composés de formule (III) sont des composés connus ou qui peuvent être obtenus par des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple comme cela est décrit dans *Organic Syntheses Coll. Vol. I*, page 394 et *Organic Syntheses Coll. Vol. III*, page 29.

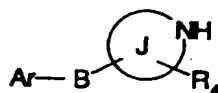
10 Les composés de formule (V) sont des composés connus ou qui peuvent être préparés selon des procédures utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, telles que décrites dans *Organic Syntheses Coll. Vol. VI*, page 56.

15 Les composés de formule (VI) sont des composés connus ou qui peuvent être préparés selon des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, telles que décrites dans le *Journal of Organic Chemistry*, 1960, 25, 560 ou 1988, 53, 3513 et les composés de formule (VI) dans laquelle A₁ est une liaison sont des composés disponibles dans le commerce.

20 Les composés de formule (VII) sont des composés connus ou qui peuvent être préparés selon des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, telles que décrites dans le *Chem. Berichte* 1957, 90, 2124 et les composés de formule (VII) dans laquelle Z est une liaison sont des
25 composés disponibles dans le commerce.

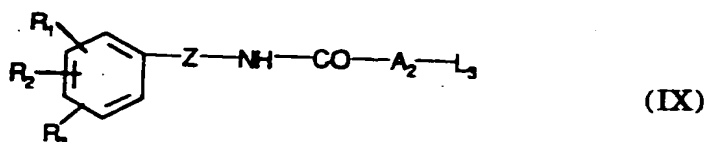
Un composé de formule (II) dans laquelle l'atome d'azote du noyau de J est substitué par A peut être préparé par réaction d'un composé de formule (VIII) :

30



(VIII)

35 dans laquelle Ar, B, J et R₄ sont tels que définis en relation avec la formule (I), avec un composé de formule (IX) :



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et Z sont tels que définis en relation avec la formule (I) et A_2 est un groupe n-alkylène en C₁₋₃ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆, et L_3 est un groupe mobile, comme un atome d'halogène, puis réduction de l'amide ainsi formé.

10 La réaction entre les composés de formules (VIII) et (IX) peut être conduite dans un quelconque solvant aprotique commode, comme l'acétonitrile, à une quelconque température fournissant une vitesse de formation convenable du produit requis, généralement à une température élevée et commodément à la température de reflux
15 du solvant. La réaction est de préférence conduite en présence d'une base comme la triéthylamine.

La réduction de la fonction amide ainsi formée est convenablement conduite selon des procédures classiques, par exemple avec un agent réducteur de type hydrure mixte, comme
20 l'hydrure aluminolithique, dans un solvant aprotique comme l'éthanol et selon les procédés décrits dans EP 0.233.762.

Lorsque le groupe J requis est un noyau hétérocyclique saturé à 6 chaînons, il est souvent commode de le préparer à partir du noyau hétérocyclique insaturé à 6 chaînons par réduction selon des
25 procédures classiques : par exemple, lorsque le groupe J requis est un groupe pipéridine, il peut être préparé au cours d'une étape appropriée dans la synthèse par réduction d'un dérivé de pyridine correspondant, commodément par hydrogénation catalytique.

Les composés de formule (VIII) sont des composés
30 connus ou ils sont préparés selon des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple les composés de formule (VIII), dans laquelle J est un groupe pipéridine, B est une liaison et R_4 est un atome d'hydrogène, sont préparés de la façon décrite dans *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 1000.

35 Les composés de formule (IX) sont des composés connus

ou ils sont préparés selon des procédures analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple telles que décrites dans EP 0.233.762.

On notera que dans l'une quelconque des réactions
5 mentionnées plus haut, tout groupe réactif présent dans la molécule de substrat peut être protégé selon une pratique chimique classique.

Des groupes protecteurs convenables dans l'une
quelconque des réactions mentionnées plus haut sont ceux qui sont
habituellement utilisés dans l'art. Les procédés de formation et
10 d'élimination de ces groupes protecteurs sont les procédés classiques appropriés à la molécule à protéger.

Comme cela est mentionné plus haut, il est indiqué que
les composés de l'invention ont d'utiles propriétés thérapeutiques. La
présente invention fournit donc un composé de formule (I) ou un sel
15 de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles en tant que substance thérapeutique active.

Plus particulièrement, la présente invention fournit un
composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue
20 pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque, comme l'arythmie ventriculaire et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci
25 acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peuvent être administrés *per se* ou, de préférence, sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant aussi un support acceptable du point de vue pharmaceutique.

30 En conséquence, la présente invention fournit aussi une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue
35 pharmaceutique pour ceux-ci.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, sont normalement administrés sous forme de dose unitaire.

5 Une quantité efficace pour traiter les troubles indiqués plus haut dépend de facteurs tels que l'efficacité d'un composé de formule (I), la nature particulière du sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique ou du solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique qui est choisi, la nature et la gravité des
10 troubles à traiter et le poids du mammifère. Cependant, une dose unitaire contient normalement 0,1 à 500 mg, par exemple, 2 à 50 mg du composé de l'invention. Les doses unitaires sont normalement administrées une ou plusieurs fois par jour, par exemple, 2, 3, 4, 5 ou 6 fois par jour, plus habituellement 2 à 4 fois par jour, de telle sorte
15 que la dose totale quotidienne se trouve dans la gamme, pour un adulte de 70 kg, de 0,1 à 2500 mg, plus généralement de 50 à 2000 mg, par exemple de 10 à 75 mg, c'est-à-dire dans la gamme d'environ 0,002 à 35 mg/kg/jour, plus généralement de 1 à 30 mg/kg/jour, par exemple, de 0,15 à 1 mg/kg/jour.

20 Dans la gamme de dosage indiquée plus haut, aucun effet toxicologique n'est rapporté pour les composés de la présente invention.

Dans un tel traitement, le composé peut être administré par une quelconque voie convenable, par exemple, par voie orale,
25 parentérale ou topique. Pour une telle utilisation, le composé est normalement employé sous la forme d'une composition pharmaceutique en association avec un support, un diluant et/ou un excipient pharmaceutique utilisable en médecine humaine ou vétérinaire, quoique la forme exacte de la composition dépende bien
30 sûr du mode d'administration.

Les compositions sont préparées par mélange et adaptées convenablement pour l'administration orale, parentérale ou topique, et en tant que telles, peuvent être sous la forme de comprimés, de gélules, de préparations liquides orales, de poudres, de granules, de
35 pastilles, de poudres à reconstituer, de solutions ou de suspensions à

injecter ou à perfuser, de suppositoires et de dispositifs transdermiques. Les compositions administrables par voie orale sont préférées, en particulier les compositions orales façonnées, puisqu'elles sont plus commodes pour un usage général.

5 Les comprimés et les gélules pour l'administration orale sont généralement présentés en dose unitaire, et contiennent des excipients classiques comme des agents liants, des charges, des diluants, des agents d'empastillage, des lubrifiants, des agents de désagrégation, des colorants, des arômes et des agents mouillants.

10 Les comprimés peuvent être enrobés selon des méthodes bien connues dans l'art.

Les charges convenables utilisables comprennent une cellulose, le mannitol, le lactose et d'autres agents analogues. Des agents de désagrégation convenables comprennent un amidon, une
15 polyvinylpyrrolidone et des dérivés d'amidon comme un amidon glycolate de sodium. Des lubrifiants convenables comprennent, par exemple, le stéarate de magnésium. Des agents mouillants convenables acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent le lauryl sulfate de sodium.

20 Les compositions orales solides peuvent être préparées par des procédures classiques de mélange, remplissage, empastillage ou similaire. Des opérations de mélange répétées peuvent être utilisées pour distribuer l'agent actif dans les compositions mettant en oeuvre de grandes quantités de charges. Ces opérations sont bien sûr,
25 classiques dans l'art.

Les préparations liquides orales peuvent être sous la forme, par exemple, d'élixirs, de sirops, d'émulsions, de solutions ou de suspensions dans l'eau ou l'huile, ou peuvent être présentées sous
forme d'un produit sec à reconstituer avec de l'eau ou un autre
30 véhicule convenable avant emploi. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques comme des agents de suspension, par exemple, le sorbitol, un sirop, une méthylcellulose, une gélatine, une hydroxyéthyl cellulose, une carboxyméthyl cellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des graisses comestibles hydrogénées; des
35 agents émulsifiants, par exemple, la lécithine, le monooléate de

sorbitane ou l'acacia; des véhicules non-aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles), par exemple, une huile d'amande, une huile de coco fractionnée, des esters huileux tels que de glycérine, de propylène glycol ou d'alcool éthylique; des
5 conservateurs, par exemple, le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique, et si cela est désiré, des agents colorants ou des parfums classiques.

Pour l'administration parentérale, on prépare des formes liquides de dosage unitaire en utilisant le composé de la
10 présente invention et un véhicule stérile. En fonction du véhicule et de la concentration mis en oeuvre, le composé peut être en solution ou en suspension dans le véhicule. Les solutions parentérales sont normalement préparées par dissolution du composé actif dans un véhicule et stérilisation par filtration avant introduction de ces
15 solutions dans une fiole ou une ampoule convenable, laquelle est fermée hermétiquement. Il est avantageux de pouvoir dissoudre aussi dans le véhicule, des agents adjuvants comme un anesthésique local, un conservateur et des tampons. Pour augmenter la stabilité, la composition peut être gelée après introduction dans la fiole et l'eau
20 éliminée sous vide.

Les suspensions parentérales sont préparées pratiquement de la même façon, sauf que le composé actif est mis en suspension dans le véhicule au lieu d'y être dissous et que la stérilisation est faite par exposition à de l'oxyde d'éthylène avant la
25 mise en suspension dans le véhicule stérile. Il est avantageux d'inclure un agent tensioactif ou un agent mouillant dans la composition pour faciliter une distribution uniforme du composé actif.

Pour l'administration topique, la composition peut être mise sous forme de pommade transdermique ou de timbre pour la
30 distribution systémique du composé et peut être préparée de façon classique, par exemple, comme cela est décrit dans les manuels classiques, tels que "Dermatological Formulations", B.W. Barry (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Dekker) ou "Harry's Cosmetology" (Leonard Hill Books).

35 De plus, ces compositions peuvent contenir d'autres

agents actifs comme des agents anti-hypertenseurs et des diurétiques.

Comme cela est de pratique courante, les compositions sont habituellement accompagnées d'un mode d'emploi écrit ou imprimé utile pour le traitement médical concerné.

5 L'expression "acceptable du point de vue pharmaceutique" utilisée ici, englobe les composés, les compositions et les composants à usage humain et vétérinaire, par exemple, l'expression "sel acceptable du point de vue pharmaceutique" englobe un sel acceptable du point de vue vétérinaire.

10 La présente invention fournit de plus une méthode pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme chez un mammifère humain ou non humain, qui comprend l'administration à un mammifère humain ou
15 non humain en ayant besoin, d'une quantité efficace non toxique d'un composé de formule générale (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

Le composant actif peut être commodément administré
20 sous forme d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, et ceci forme un aspect particulier de la présente invention.

Dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et/ou des troubles ischémiques de l'arythmie, le composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue
25 pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peut être pris en des doses telles que décrites plus haut, une à six fois par jour en une quantité comprise dans la gamme de 0,01 à 15 mg/kg, par exemple de 0,1 mg/kg à 5 mg/kg, de telle sorte que la dose quotidienne totale pour un adulte de 70 kg, se trouve en
30 général dans la gamme de 0,7 mg à 6300 mg et plus habituellement d'environ 7 à 2100 mg.

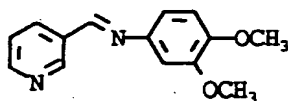
Des régimes d'administration analogues conviennent pour le traitement et/ou la prophylaxie de mammifères non humains.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit
35 l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci

acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire et aussi des

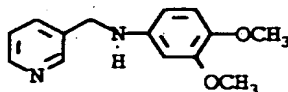
5 troubles ischémiques du rythme.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente invention sans la limiter d'aucune façon.

Description 1**3,4-Diméthoxy-N-(3-pyridyl-méthylène)benzèneamine**

D1

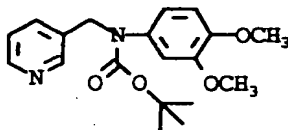
Un mélange contenant de la 3-carboxaldéhyde pyridine (26,75 g; 0,25 mol) et de la 3,4-diméthoxybenzèneamine (38 g; 0,25 mol) dans l'éthanol (250 ml) est agité à température ambiante pendant trois heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide. La purification par chromatographie flash sur silice (heptane : acétate d'éthyle 1:2) a conduit à 45 g (73,9%) de composé désiré sous forme d'une pâte brune. La RMN du proton est compatible avec la structure du composé attendu.

Description 2**N-(3,4-Diméthoxyphényl)-3-pyridineméthaneamine**

D2

Le borohydure de sodium (0,228 g; 6 mmol) est ajouté à une solution de 3,4-diméthoxy-N-(3-pyridylméthylène)benzèneamine (D1) (1 g; 4 mmol) dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis est concentré sous vide. 50 ml d'eau sont ajoutés au résidu et le mélange est extrait deux fois par 20 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée deux fois par 30 ml d'eau puis séchée sur MgSO₄. La purification par chromatographie sur silice (heptane : acétate d'éthyle 1:2) a conduit à 0,89 g (90%) de composé désiré sous forme de cristaux bruns.

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 3,80 (2s, 6H, 2xOCH₃); 4,32 (s, 2H, CH₂); 6,12-6,17 (dd, 1H, J=8,5Hz, J=2,6Hz, Ar); 6,27 (d, 1H, J=2,6Hz, Ar); 6,73 (d, 1H, J=8,5Hz, Ar); 7,3 (m, 1H, pyr.); 7,7 (m, 1H, pyr.); 8,52 (m, 1H, pyr.); 8,63 (d, 1H, J=1,8Hz, pyr.)ppm.

Description 3**[(3,4-Diméthoxyphényl)-3-(pyridinylméthyle)]carbamate de 2-(2-méthylpropyl)**

D3

Le dicarbonate de di-*tert*-butyle (4,4 g; 20 mmol) est ajouté à une solution de N-(3,4-diméthoxyphényl)-3-pyridineméthaneamine (D2) (2,44 g; 10 mmol) dans 50 ml de THF. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 20 heures puis est concentré sous vide. La purification par chromatographie flash sur silice (heptane :

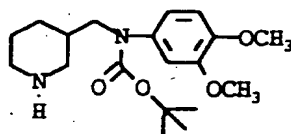
18

acétate d'éthyle 1:2) a conduit à 3 g (87%) de composé désiré sous forme de cristaux brun-clair.

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 1,42 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 3,80 (2s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 4,78 (s, 2H, CH_2N); 6,58 (m, 2H, Ar); 6,73 (d, 1H, Ar); 7,29 (m, 1H, pyr.); 7,63 (m, 1H, pyr.); 8,51 (m, 2H, pyr.)ppm.

Description 4

[(3,4-diméthoxyphényl)-3-(pipéridinylméthyle)]carbamate de 2-(2-méthylpropyl)



D4

Le [(3,4-diméthoxyphényl)-3-(pyridinylméthyle)] carbamate de 2-(2-méthylpropyl) (D3) (0,5 g; 1,4 mmol) en solution dans 10 ml d'acide acétique, est hydrogéné sous 10 bars, à température ambiante, en présence d'une quantité catalytique de PtO_2 . Après trois heures de réaction, le catalyseur est éliminé par filtration et le mélange réactionnel est concentré sous vide conduisant à 0,5 g (quant.) de produit désiré sous forme d'huile brune, pure par CCM. La RMN du proton est compatible avec la structure attendue.

Description 5

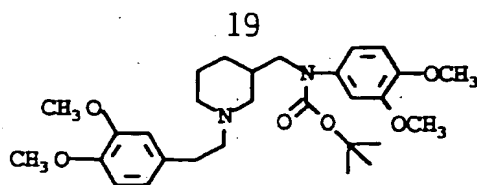
2-(3,4-Diméthoxyphényl)éthyl méthanesulfonate

Le chlorure de méthanesulfonyl (11,5 g; 100 mmol) est ajouté goutte à goutte (sur 30 min) à un mélange de (3,4-diméthoxy)benzèneéthanol (18,2 g; 100 mmol) et de triéthylamine (10,8 g; 100 mmol) dans 300 ml d'acétonitrile, de façon à ce que la température interne reste au-dessous de 40°C . Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 18 heures. Ce mélange est filtré sur Celite et le filtrat est concentré sous vide. Le produit brut obtenu est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle, lavé deux fois avec 100 ml d'eau, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. 22 g du produit désiré est isolé et est utilisé tel quel sans autre purification.

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 2,85 (s, 3H, SCH_3); 3,00 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$, CH_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 4,40 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$, OCH_2); 6,75-6,85 (m, 3H, Ar) ppm.

Description 6

[(3,4-diméthoxyphényl)-[1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-3-pipéridinyl]méthyle] carbamate de [2-(2-méthylpropyl)]

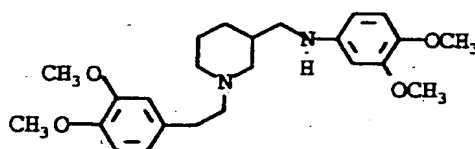


D6

Un mélange contenant du [(3,4-diméthoxyphényl)-3-pipéridinylméthyle] carbamate de [2-(2-méthylpropyl)] (D4) (3,5 g; 10 mmol), de 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl méthanesulfonate (D5) (2,6 g; 10 mmol) et du K_2CO_3 (1,38 g; 1 eq.) dans 25 ml d'acétonitrile, est chauffé au reflux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle est lavé trois fois avec 100 ml d'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. La purification par chromatographie flash sur silice (heptane : acétate d'éthyle 1:2) conduit à 2,1 g (41%) de composé désiré sous forme d'une huile brune, pure par CCM. La RMN du proton est compatible avec la structure attendue.

Description 7

N-(3,4-Diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-3-pipéridineméthaneamine

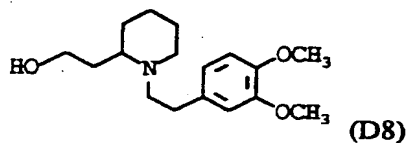


D7

Quelques gouttes d'acide trifluoroacétique sont ajoutées à une solution de carbamate de 2-(2-méthylpropyl) (3,4-diméthoxyphényl)-[1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-3-pipéridinyl]méthyle (D6) (1 g; 2 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures puis est concentré sous vide. Le résidu est dissous dans le chlorure de méthylène et lavé successivement avec 30 ml d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et avec de l'eau (3 x 30 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide, conduisant à 0,4 g (50%) d'une huile brun clair, utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Description 8

1-[2-(3,4-Diméthoxyphényl)éthyl]-2-pipéridineéthanol



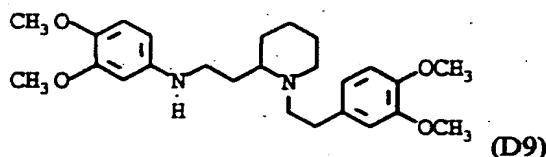
Un mélange contenant du 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl méthanesulfonate (D5) (0,6 g; 2,3 mmol), du 2-pipéridineéthanol (0,3 g; 2,3 mmol) et du K_2CO_3 (0,35 g; 2,5 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile, est porté à reflux et est agité pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est concentré sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (dichlorométhane:méthanol 9:1), ce qui conduit à 0,3 g de composé attendu.

Huile

1H RMN ($CDCl_3$): δ = 1,35-2,10(m, 8H, 4 x CH_2); 2,55(m, 1H, CH); 2,70-2,95(m, 4H, 2 x CH_2); 3,00-3,25(m, 2H, CH_2); 3,70-4,00(m, 2H, CH_2); 3,86(s, 3H, OCH_3); 3,88(s, 3H, OCH_3); 6,65-6,85(m, 3H, Ar)ppm.

Description 9

N-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-pipéridineéthamine



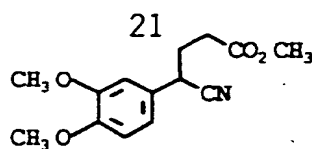
Le chlorure de méthanesulfonyle (0,35 g; 3 mmol) est ajouté goutte à goutte à un mélange agité à température ambiante, contenant du 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-pipéridineéthanol (D8) (0,6 g; 2 mmol) et de la triéthylamine (0,3 g; 3 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min puis est concentré sous vide. Le résidu est repris par de l'éther éthylique et est lavé successivement avec de l'eau et une solution saturée de NaCl. La phase organique qui est séchée ($MgSO_4$) et concentrée sous vide, conduit à 140 mg d'un solide amorphe. Un mélange contenant ce composé (140 mg; 0,37 mmol), de la 3,4-diméthoxybenzèneamine (60 mg; 0,37 mmol) et du K_2CO_3 (55 mg; 0,37 mmol) dans l'acétonitrile (5 ml), est porté à reflux pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré sous vide, repris par l'acétate d'éthyle, lavé par de l'eau, séché sur $MgSO_4$ et concentré sous vide. La purification par chromatographie flash sur silice a conduit à 50 mg du composé attendu.

Pâte brune

1H RMN ($CDCl_3$) : δ = 1,40-2,10(m, 9H, 4 x CH_2 + NH); 2,60-3,35(m, 7H, 3 x CH_2 , CH); 3,75-3,95(m, 2H, CH_2); 3,78(s, 3H, OCH_3); 3,83(s, 3H, OCH_3); 3,84(s, 3H, OCH_3); 3,85(s, 3H, OCH_3); 6,13(dd, $J_1=2,6Hz$, $J_2=8,5Hz$, 1H, Ar); 6,26(d, $J=2,5Hz$, 1H, Ar); 6,60-6,85(m, 4H, Ar)ppm.

Description 10

4-Cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)-butyrate de méthyle



(D10)

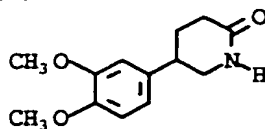
A une solution agitée de 3,4-diméthoxyphénylacétonitrile (8 g; 45 mmol) dans 50 ml de dioxanne-1,4 sont ajoutés une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de N-benzyltriméthylammonium (1,3 ml) puis goutte à goutte (de manière à stabiliser la température interne à 20°C) l'acrylate de méthyle (4 g; 47 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Une quantité supplémentaire d'acrylate de méthyle (2g) est alors ajoutée et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 jours. Le produit brut est dilué à l'eau, extrait à l'éther éthylique, lavé à l'eau, séché (MgSO_4) et concentré sous vide. La purification par chromatographie flash sur silice (n-heptane : acétate d'éthyle 1:1) a conduit à 4,2 g du composé désiré.

Huile incolore

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 2,10-2,35(m, 2H, CH_2); 2,40-2,60(m, 2H, CH_2); 3,70(s, 3H, COOCH_3); 3,85-3,95(m, 1H, CH); 3,89(s, 3H, OCH_3); 3,90(s, 3H, OCH_3); 6,80-6,90(m, 3H, Ar)ppm.

Description 11

5-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-pipéridinone



(D11)

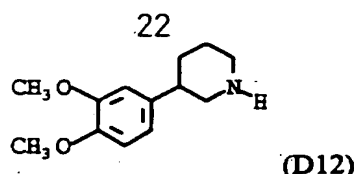
Un mélange contenant du 4-cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)butyrate de méthyle (D10) (2,6 g; 10 mmol) et de l'oxyde de platine (200 mg) dans 20 ml d'acide acétique est mis en réaction avec de l'hydrogène (20 bars) à 50°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est repris par de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO_4) et concentrée sous vide. Une simple filtration sur silice conduit à 1 g de composé désiré sous forme de cristaux blancs.

pf = 160°C

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 1,95-2,20(m, 2H, CH_2); 2,45-2,65(m, 2H, CH_2); 3,00(m, 1H, CH); 3,30-3,60(m, 2H, CH_2); 3,87(s, 3H, OCH_3); 3,88(s, 3H, OCH_3); 6,57(m, 1H, ech. D_2O , NH); 6,70-6,90(m, 3H, Ar)ppm.

Description 12

3-(3,4-Diméthoxyphényl)pipéridine



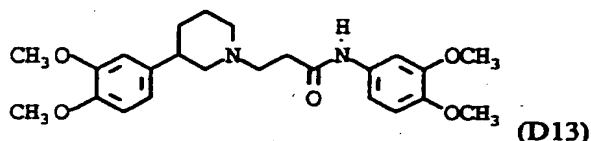
La 5-(3,4-diméthoxyphényl)-2-pipéridinone (D11) (1,1 g, 4,7 mmol) est ajoutée à une suspension d'hydruure de lithium et d'aluminium (0,53 g; 14 mmol) dans 30 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures puis est traité successivement par 0,5 ml d'eau, 0,5 ml d'une solution aqueuse à 15% de NaOH et 1,5 ml d'eau. Le produit minéral formé est éliminé par filtration et lavé à l'éther éthylique. Le filtrat est concentré sous vide et conduit à 950 mg du composé désiré.

Solide amorphe

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 1,55-2,15(m, 4H, 2 x CH_2 , 1H ech D_2O , NH); 2,55-2,75(m, 3H, CH_2 , CH); 3,05-3,20(m, 2H, CH_2); 3,86(s, 3H, OCH_3); 3,88(s, 3H, OCH_3); 6,70-6,85(m, 3H, Ar)ppm.

Description 13

N-(3,4-Diméthoxyphényl)-3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-1-pipéridinyl]propanamide



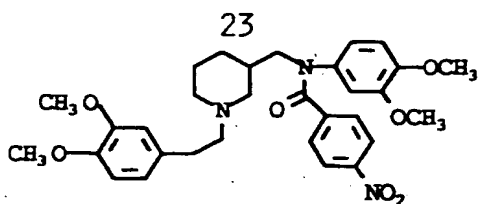
Un mélange contenant de la 3-(3,4-diméthoxyphényl)pipéridine (D12) (221 mg; 1 mmol), du 3-chloro-N-(3,4-diméthoxyphényl) propanamide (853 mg; 3,5 mmol) et de la triéthylamine (455 mg; 4,5 mmol) dans 15 ml d'acétonitrile, est porté au reflux pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur silice (acétate d'éthyle puis dichlorométhane:méthanol 9:1) et conduit à 350 mg du produit désiré.

Pâte brune

^1H RMN (CDCl_3) : δ = 1,50-1,70(m, 2H, CH_2); 1,90-2,15(m, 2H, CH_2); 2,30-2,50(m, 2H, CH_2); 2,75-2,90(m, 2H, CH_2); 2,95-3,15(m, 3H, CH_2 , CH); 3,25-3,40(m, 2H, CH_2); 3,85(s, 6H, 2 x OCH_3); 3,86(s, 3H, OCH_3); 3,88(s, 3H, OCH_3); 6,70-6,90(m, 4H, Ar); 6,96(dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8\text{Hz}$, 1H, Ar); 7,45(d, $J=2\text{Hz}$, 1H, Ar); 10,35(s large, 1H ech D_2O , NH)ppm.

Exemple 1

Chlorhydrate de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N-[1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-3-pipéridinyl]méthyl]-4-nitrobenzamide



,HCl (E1)

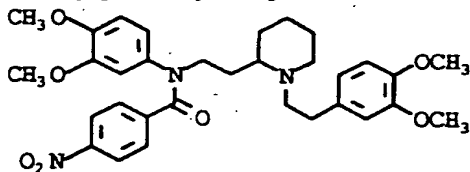
Une solution de chlorure de 4-nitrobenzoyle (0,5 g; 2,7 mmol) dans 20 ml de chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte à un mélange de N-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl] pipéridineméthaneamine (D7) (1 g; 2,4 mmol) et de triéthylamine (0,3 g; 3 mmol) dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, puis est traité avec 50 ml d'une solution aqueuse 1N de NaOH. La phase organique est séparée, lavée successivement par une solution saturée de NaCl, par de l'eau et est séchée sur MgSO₄. Après concentration sous vide 0,8 g de produit brut est isolé. La purification par chromatographie sur silice (dichlorométhane:méthanol 98:2) conduit à 0,6 g (44%) de produit désiré sous forme de base libre. Ce composé est dissous dans 5 ml de méthanol et 0,3 ml d'une solution méthanolique 6N d'HCl. Le mélange est concentré sous vide et le résidu obtenu est trituré avec de l'éther éthylique conduisant à 0,35 g de cristaux jaunes.

pf = 122-123°C.

¹H RMN (DMSO-d₆) : δ = 1,15-2,35 (3 m larges, 5H, 2xCH₂, CH); 2,70-3,15(m, 4H, 2xCH₂); 3,15-3,30 (m, 2H, CH₂); 3,48-3,88(m, 2H, CH₂); 3,65-3,80 (4s, 12H, 4xOCH₃); 3,75-4,00 (m, 2H, CH₂); 6,70-7,00 (m, 6H, Ar); 7,58 (d, J=8,6Hz, 2H, Ar); 8,07 (d, J=8,6Hz, 2H, Ar); 10,43 (s, 1H, ech.D₂O, NH⁺)ppm.

Exemple 2

Chlorhydrate de N-(3,4-diméthoxyphényl)-N-[2-[2-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1-pipéridinyl]éthyl]4-nitrobenzamide



,HCl (E2)

Un mélange de N-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-pipéridineéthanamine (D9) (1,6 g; 3,7 mmol), de triéthylamine (0,6 g; 6 mmol) et de chlorure de 4-nitrobenzoyle (1,0 g; 5,5 mmol) en solution dans le dichlorométhane, est agité à température ambiante pendant 2,5 heures. Le mélange est lavé par une solution aqueuse saturée en NaCl puis séché sur MgSO₄. Après concentration sous vide, le produit brut est purifié par chromatographie flash sur silice (dichlorométhane:méthanol

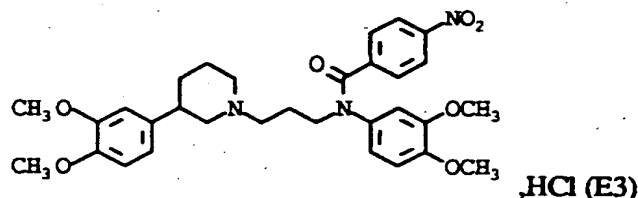
9:1), ce qui conduit à 1,5 g de base libre qui est dissoute dans l'acétate d'éthyle et traitée par une solution méthanolique d'HCl. Après concentration sous vide, le composé huileux est repris par le dichlorométhane et trituré avec de l'éther éthylique. 1,5 g du produit désiré est ainsi isolé.

Mousse jaune

^1H RMN (DMSO- d_6) : δ = 1,40-2,30(m, 8H, 4xCH₂); 2,80-3,05(m, 2H, CH₂); 3,10-4,10(m, 7H, 3x CH₂, CH); 3,64(s, 6H, 2xOCH₃); 3,72(s, 6H, 2xOCH₃); 6,65-7,00(m, 6H, Ar); 7,58(d, J=8,6Hz, 2H, Ar); 8,09(d, J=8,6Hz, 2H, Ar); 10,40(bande large, 1H, ech. D₂O, NH⁺)ppm.

Exemple 3

Chlorhydrate de N-(3,4-diméthoxyphényl)-3-[3-[(3,4diméthoxyphényl)-1-pipéridinyl] propyl]-4-nitrobenzamide



Une suspension contenant du N-(3,4-diméthoxyphényl)-3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-1-pipéridinyl] propanamide (D13) (1,5 g; 3,5 mmol) et de l'hydruure de lithium et d'aluminium (0,6 g; 6 mmol) dans 100 ml de THF anhydre, est portée à reflux pendant 30 min. Le mélange réactionnel est alors traité successivement par 0,5 ml d'eau, 0,4 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 15% et 1,2 ml d'eau. Le produit minéral est éliminé par filtration et est lavé à l'éther éthylique. Le filtrat est concentré sous vide et le produit brut est utilisé sans autre purification. Un mélange contenant 1,6 g de l'amine précédemment obtenue, de la triéthylamine (0,65 g; 6,5 mmol) et du chlorure de 4-nitrobenzoyl (1,07 g; 5,8 mmol) dans 100 ml de dichlorométhane, est agité à température ambiante pendant 30 min, puis est lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (dichlorométhane:méthanol 95:5 puis 97:3) ce qui conduit à 1,1 g de composé attendu sous forme de base libre qui est traitée par une solution d'HCl dans l'éther éthylique. Le composé désiré (1,1 g) est isolé après trituration dans l'éther éthylique.

Solide jaune amorphe.

^1H RMN (DMSO- d_6) : δ = 1,55-2,15(m, 5H); 2,85-3,85(m, 8H); 3,66(s, 6H, 2xOCH₃); 3,74(s, 3H, OCH₃); 3,77(s, 3H, OCH₃); 3,91(m, 2H, CH₂); 6,65-7,05(m, 6H, Ar); 7,56(d, J=8,5Hz, 2H, Ar); 8,08(d, J=8,5Hz, 2H, Ar); 10,35(s large, 1H, ech.D₂O, NH)ppm.

Données pharmacologiques

Méthodologie

Des cobayes (pesant 300 à 350 g) sont anesthésiés par
5 injection intraveineuse de pentobarbital sodique (60 mg/kg). Après
thoracotomie, le cœur est rapidement excisé et placé dans une
solution de Tyrode oxygénée. Les muscles papillaires sont prélevés
dans le ventricule droit. Les préparations sont ensuite fixées dans la
base silastique d'un bain d'organe de 5 ml et perfusées avec de la
10 solution de Tyrode oxygénée, maintenue à $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

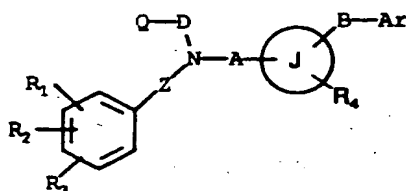
La solution de Tyrode modifiée (pH 7,35) a la composition
suivante (mM) : NaCl 125; KCl 4,0; MgCl_2 0,5; CaCl_2 1,8; NaHCO_3 24;
 NaH_2PO_4 0,9 et glucose 5,5. La solution est amenée à l'équilibre avec
un mélange gazeux de 95% O_2 /5% CO_2 .

15 Après une période de stabilisation d'au moins une
heure, les potentiels d'action transmembranaires sont enregistrés
avec des microélectrodes classiques (10 MOhm) raccordées à un
amplificateur à haute impédance d'entrée (BIOLOGIC VF 180). Des
stimuli extérieurs sont envoyés à la préparation avec des électrodes
20 bipolaires en platine placées à une extrémité du muscle. La durée de
l'impulsion est de 1 ms et l'amplitude est de deux fois le seuil. La
longueur du cycle de base est de 1000 ms (stimulateur PULSAR 6i).
Les signaux sont surveillés sur un oscilloscope à stockage (GOULD
1602) et simultanément enregistrés sur un enregistreur à bande
25 numérique (BIOLOGIC DTR 1200) pour une analyse ultérieure.

Le potentiel de membrane au repos (RMP) et l'amplitude
du potentiel d'action (APA) sont mesurés, ainsi que les durées du
potentiel d'action (APD) à une repolarisation de 30, 50 et 90% (APD
30, APD 50 et APD 90, respectivement). Les enregistrements sont
30 effectués après 30 minutes de mise à l'équilibre pour chaque
concentration. Seules les informations pour lesquelles le même
empalement est maintenu pendant l'expérience entière, sont utilisées
pour l'analyse.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

ou sel de celui-ci ou solvate de ceux-ci, dans laquelle :

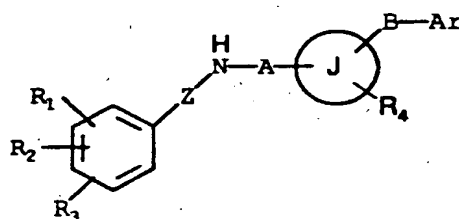
- J représente un noyau hétérocyclique saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons contenant un atome d'azote, cet atome d'azote étant substitué par l'un des groupes A, B et R₄;
- A représente une liaison ou un groupe n-alkylène en C₁₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;
- B représente une liaison ou un groupe n-alkylène en C₁₋₄ dans lequel chaque atome de carbone est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁₋₆;
- D représente un groupe CO, SO₂, NH-CO, ou P(O)OR_S, dans lequel R_S est un groupe alkyle en C₁₋₆;
- Z représente une liaison, un groupe CH₂, (CH₂)₂ ou X-CH₂-CH₂ dans lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre;
- Q représente un groupe aryle, aralkyle, aralcényle ou aralcynyle, dans lesquels la partie aryle peut ne pas être substituée ou être substituée avec 1 à 5 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe nitro, amino, cyano, carboxy, alcoxycarbonyle, alkylamido, alkylsulfonamido, 1H-imidazolyle, alkyle ou alcoxy, ou bien Q représente un groupe substitué ou non substitué choisi parmi les groupes furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, triazolyle ou les équivalents condensés avec un groupe benzo de furanyle, pyranyle, thiényle, thiazolyle, imidazolyle, ou triazolyle, indolyle, oxoindolyle, indanyle, indényle, isoindényle, indazolyle, indolizinyne, benzofurazanyne ou pyridinyle, ou cycloalkyle éventuellement condensé avec un groupe aryle;

R₁, R₂ et R₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, hydroxy ou alcoxy, ou, s'ils sont attachés à des atomes de carbone adjacents, deux quelconques des R₁, R₂ et R₃ peuvent former avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, un noyau hétérocyclique condensé de 4 à 6 atomes dans lequel un, deux ou trois de ces atomes sont des atomes d'oxygène ou d'azote; et

Ar représente un groupe aryle substitué ou non substitué, dans lequel les substituants éventuels sont les R₁, R₂ et R₃ définis plus haut, ou bien Ar représente un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué; et

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₆, alcène en C₂₋₆ ou cycloalkyle en C₃₋₈.

2. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou d'un sel de celui-ci, ou d'un solvate de ceux-ci, lequel procédé est caractérisé par la réaction d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle A, Ar, B, R₁, R₂, R₃, R₄ et Z sont tels que définis en relation avec la formule (I), avec un composé de formule (III) :

Q-D-L₁

(III)

dans laquelle Q est tel que défini en relation avec la formule (I) et :

- (a) **pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe CO, CH₂CO, SO₂ ou P(O)OR_s, L¹ représente un groupe mobile comme un atome d'halogène; et**
- (b) **pour des composés de formule (I) dans laquelle D est un groupe NH-CO, Q-D-L¹ représente le groupe Q-N=C=O;**

et ensuite, si cela est requis, la réalisation d'une ou de plusieurs des étapes éventuelles suivantes :

- (i) conversion d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I);
- 5 (ii) préparation d'un sel du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci.

3. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable
10 du point de vue pharmaceutique pour ceux-ci.

4. Composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles en tant
15 que substance thérapeutique active.

5. Composé de formule (I) suivant la revendication 1, ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utiles dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie.